DENOSUMAB

indications , mode d'emploi

M. MONTASTRUC , Institut Claudius Regaud

19 décembre 2013

2 médicaments

- PROLIA: traitement de l'ostéoporose post ménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures et

  traitement de la perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif chez les hommes atteints de cancer de la prostate à risque élevé de fractures.

- X GEVA: prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, irradiation osseuse , compression médullaire ou chirurgie osseuse) chez des patients adultes atteints de tumeurs solides présentant des métastases osseuses.

Incidence des métastases osseuses

Lésions osseuses malignes : incidence selon le type de cancer et pronostic.

	Incidence (%)	Médiane de survie (mois)	Survie à 5 ans (%)
Myélome	95–100	20	10
Sein	65–75	24	20
Prostate	65–75	40	25
Thyroïde	60	48	40
Poumon	30–40	<6	<5
Rein	20–25	6	10
Mélanome	14–45	<6	<5

Brantus, 2001

Evènements osseux (cancer du sein métastatique)

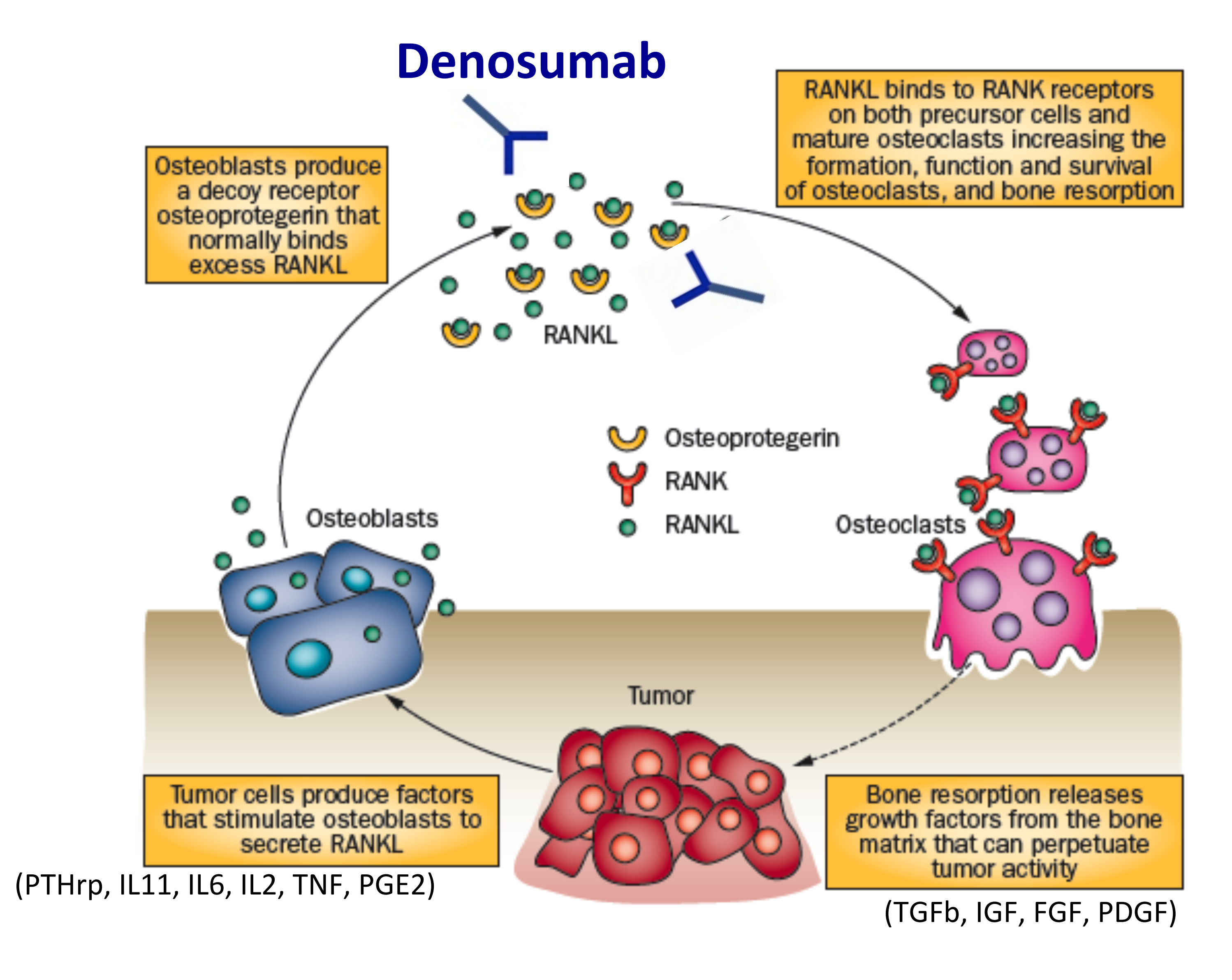
- Hypercalcémie
- Fractures pathologiques 52%
- Compression médullaire 3%
- Chirurgie 11% / Radiothérapie antalgique ou décompressive 43%

Impact sur la survie ++ et coût ++

Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, *et al. Cancer* 2000;88:1082–90.

DENOSUMAB
Mécanisme d'action

DENOSUMAB (XGEVA°) 1er anticorps monoclonal (IgG2), anti RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa b Ligand), 100% humain

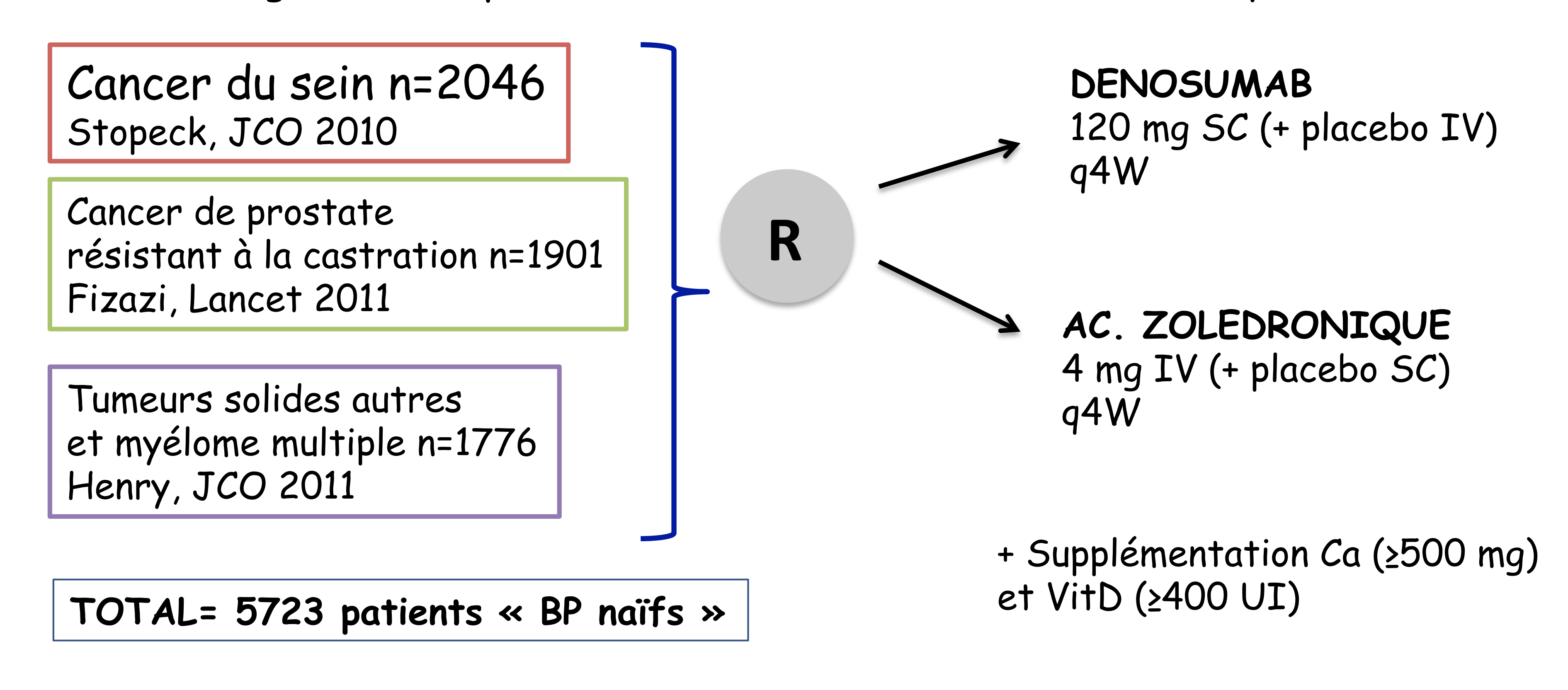


Brown, Nat Rev Clin Oncol, 201

DENOSUMAB
Bénéfices cliniques

3 Etudes de phase III

Double aveugle, double placebo, randomisée vs Acide Zoledronique IV



Objectif principal: **Délai de survenue du 1er SRE (Non infériorité)**

Objectifs secondaires : **Délai de survenue du 1er SRE (supériorité), Délai de survenue du 1er SRE et ultérieurs (supériorité)**

Tolérance, Critères exploratoires: PFS, OS

Phase 3 : SEIN METASTATIQUE Stopeck et al. JCO10

Patients à l'inclusion n=2046

Table 1. Baseline Demographics and Characteristics

Patient Demographic or Characteristic	Zoledronic Acid Q4W (4 mg) (n = 1,020) No.	%	Denosumab Q4W (120 mg) (n = 1,026) No.	%
Women	1,011	99.1	1,018	99.2
Postmenopausal	831	82.2	839	82.4
Median age, years	56.0		57.0	
Q1	49.0		49.0	
Q3	65.0		65.0	
≥ 65	266	26.1	275	26.8
ECOG status				
0	488	48	504	49
1	444	44	451	44
2	82	8	68	7
Missing or other	6	< 1	3	< 1
More than two metastatic bone lesions*	240	24	242	24
Prior SRE†	373	37	378	37
Prior therapy				
Chemotherapy	825	81	831	81
Recent chemotherapy†‡	408	40	410	40
Hormonal therapy	728	71	755	74
Aromatase inhibitor therapy	504	49	527	51
Oral bisphosphonates†	38	4	42	4
Median time from primary cancer diagnosis to initial diagnosis of bone metastasis, months	35.4		32.8	
Q1	8.6		7.0	
Q3	75.5		78.7	
Median time from initial diagnosis of bone metastasis to random assignment, months	2.0		2.1	
Q1	1.1		1.0	
Q3	4.9		5.1	
Hormone receptor (ER/PR) status				
Positive	726	71	740	72
Unknown	129	13	121	12
HER2 status				
Positive	194	19	183	18
Unknown	350	34	321	31
Presence of visceral metastases	525	51	552	54
Liver	182	18	211	21
Lung	210	21	216	21
Other	369	36	369	36

Etude réalisée pendant 34 mois
Durée médiane d'exposition: 17 mois

Motif de sortie d'étude:

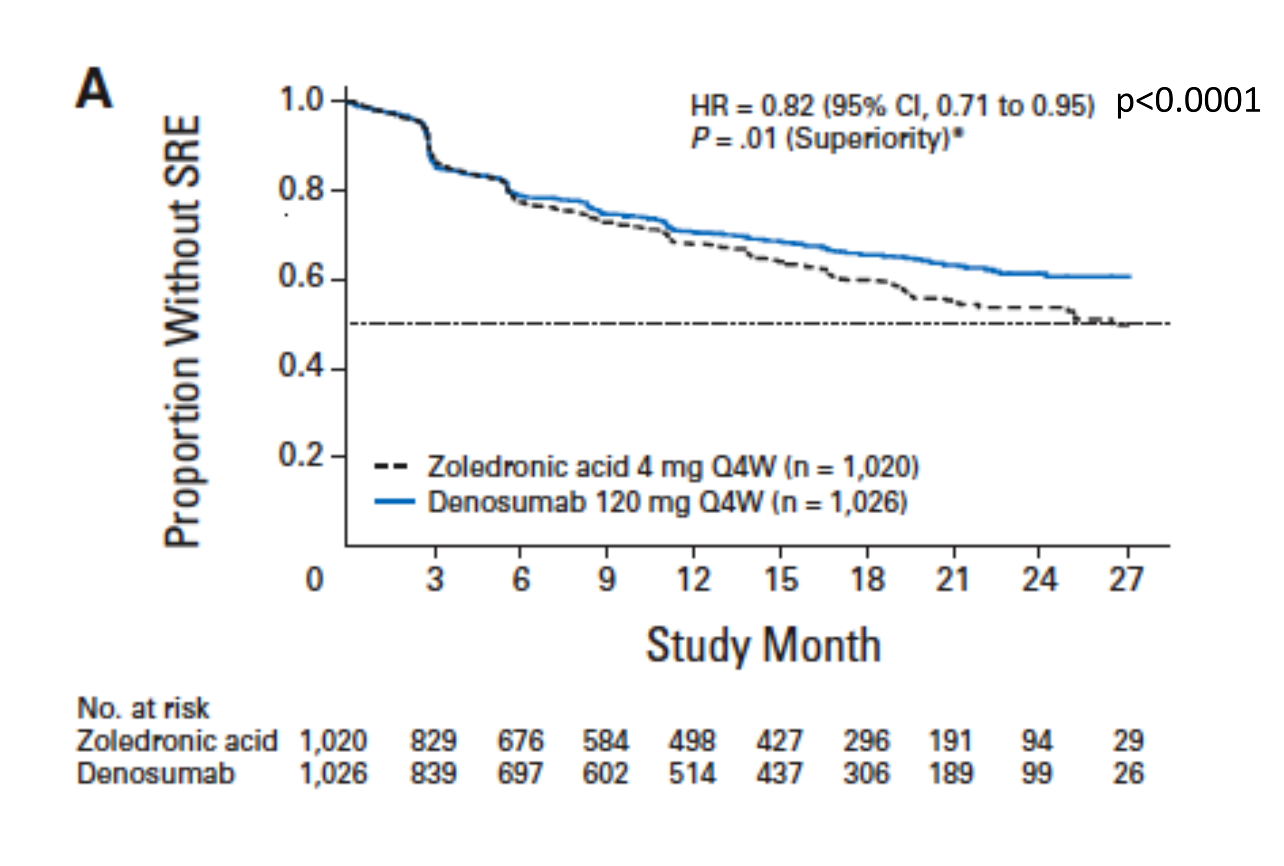
- Décès (17%)
- Progression (12%)
- Retrait de consentement (12%)

Phase 3 : SEIN METASTATIQUE   Stopeck et al. JCO10

EFFICACITE

Obj principal: Délai de survenue 1er SRE (non infériorité)

Obj II: Délai de survenue 1er SRE (supériorité)



Délai médian de survenue 1er SRE:

26 mois pour ZOL

Non atteint pour Denos

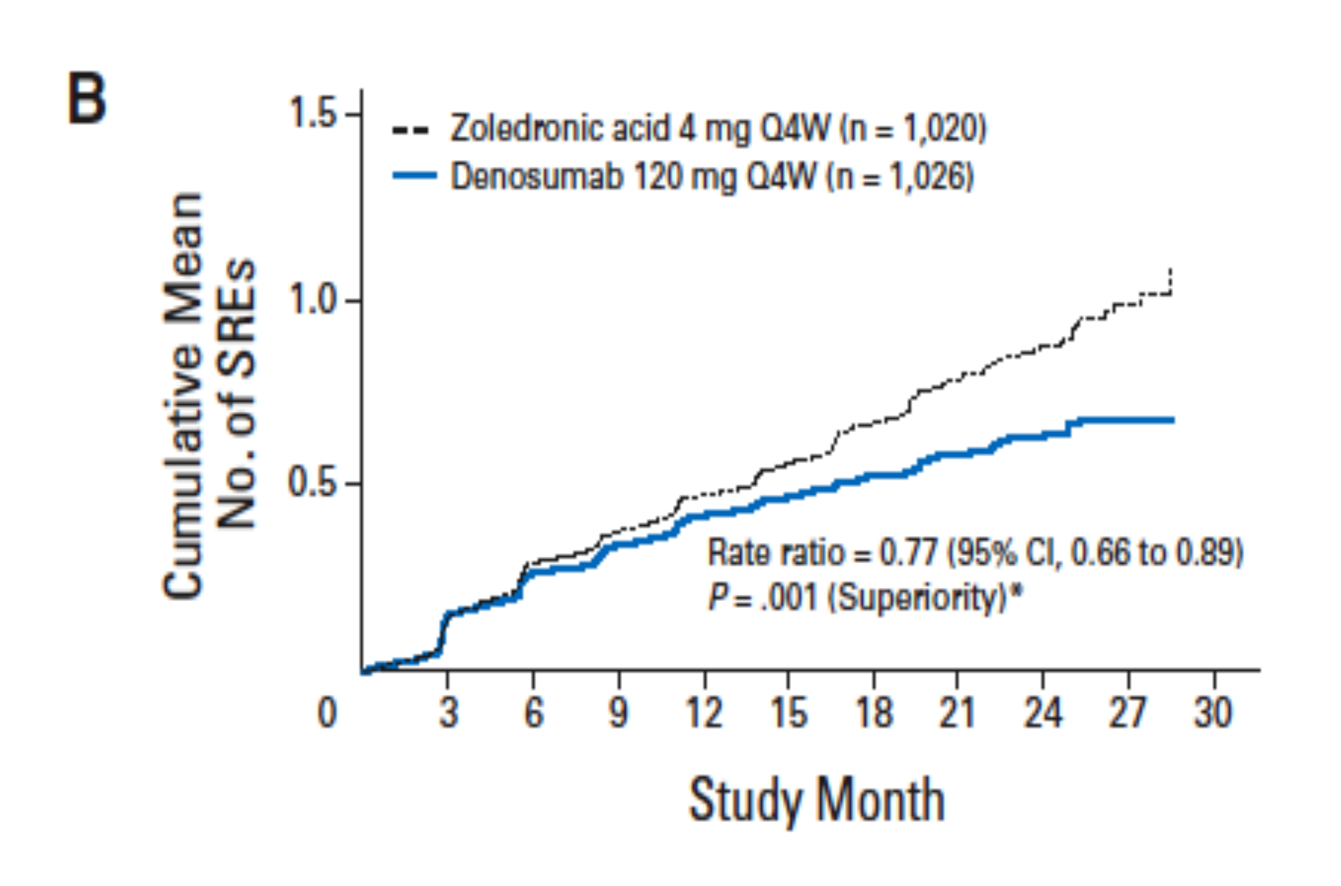
Réduction de risque de 1er SRE = 18%

(significatif pour la non infériorité et la supériorité)

Phase 3 : SEIN METASTATIQUE Stopeck et al. JCO10

EFFICACITE

Obj II: Délai de survenue SRE cumulés (supériorité)

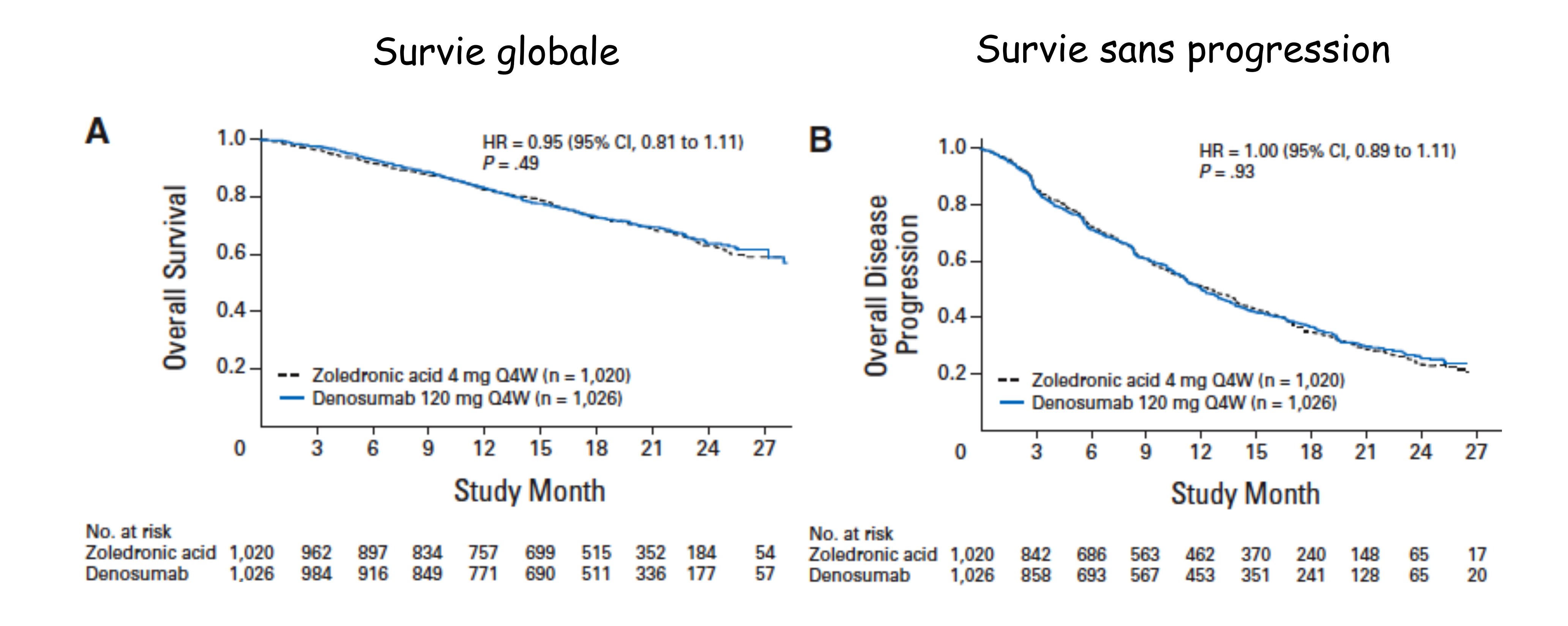


Réduction de risque d'apparition de toute complication osseuse: 23%

(significatif pour la non infériorité et la supériorité)

Phase 3 : SEIN METASTATIQUE Stopeck et al. JCO10

EFFICACITE
Critères exploratoires: Survie



Phase 3 : PROSTATE RESISTANT A LA CASTRATION Fizazi, Lancet 11

Patients à l'inclusion n = 1901

	DENOSUMAB N=950	Ac. ZOLEDRONIQUE n=952
Age moyen	71	71
ECOG 0-1	93%	93%
Méta viscérales	17%	19%
Atcd de complications osseuses	24%	25%
> 2 meta os	34%	35%
Gleason >8-10	41%	43%

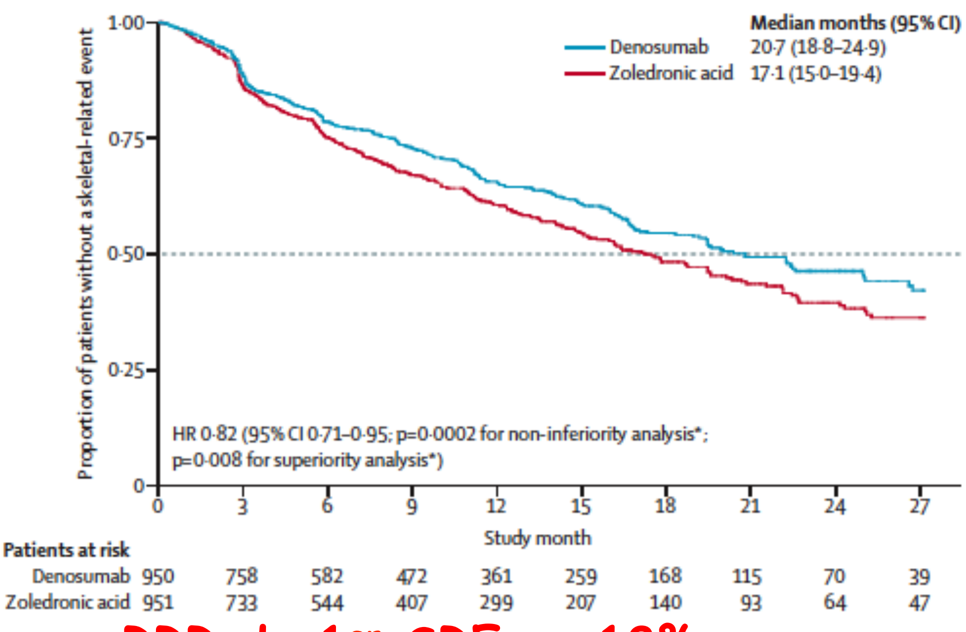
Etude réalisée pendant 41 mois . Durée médiane d'exposition: 10.2 mois (ZOL), 11.9 mois (Denos)
Sortie d'étude: décès (30%), PD (12%), retrait consentement (16%)

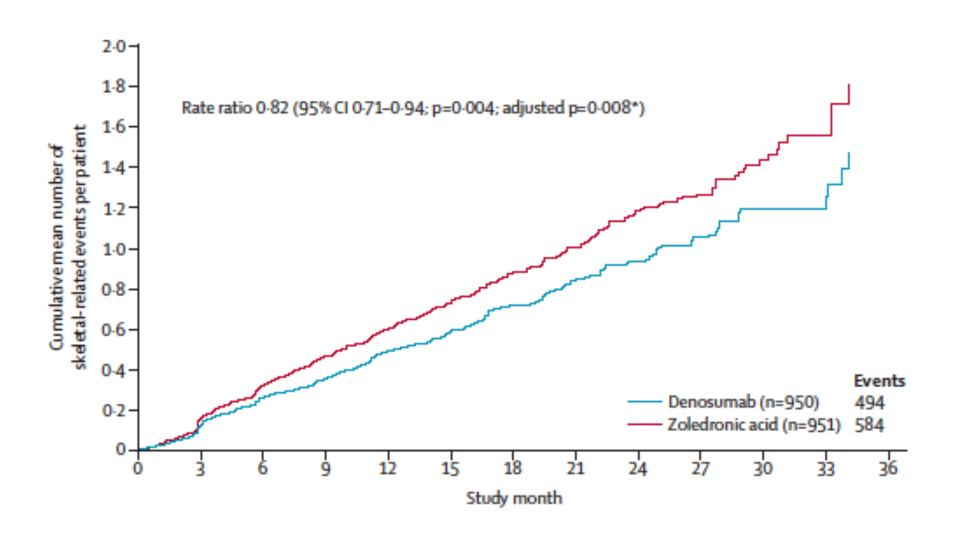
Phase 3 : PROSTATE RESISTANT A LA CASTRATION Fizazi, Lancet 11

EFFICACITE

Obj principal: Délai de survenue 1er SRE (non infériorité)
Obj II: Délai de survenue 1er SRE (supériorité)

Obj II: Délai de survenue 1er SRE et suivants (supériorité)





RRR de 1er SRE: -18%
Délai médian d'apparition du 1er SRE: +3.5 mois

(significatif pour la non infériorité et la supériorité)

RRR de tout SRE: -18%

La survie globale (HR:1,03(0,91-1,17)) et le délai de progression (HR:1,06(0,95-1,18)) ont été similaires dans les 2 groupes

Phase 3 : AUTRES CANCERS (hors cancer du sein et de la prostate) Henry, JCO 11

Patients à l'inclusion n = 1776

	DENOSUMAB n=886	Ac. ZOLEDRONIQUE n=890
Age moyen	60	61
NSCLC **Myelome** **Rein** **CPC** **Autres**	**39%** **10%** **9%** **6%** **36%**	**40%** **10%** **9%** **6%** **35%**
ECOG 0-1	84%	82%
Méta viscérales	54%	50%
> 2 meta os	16%	16%

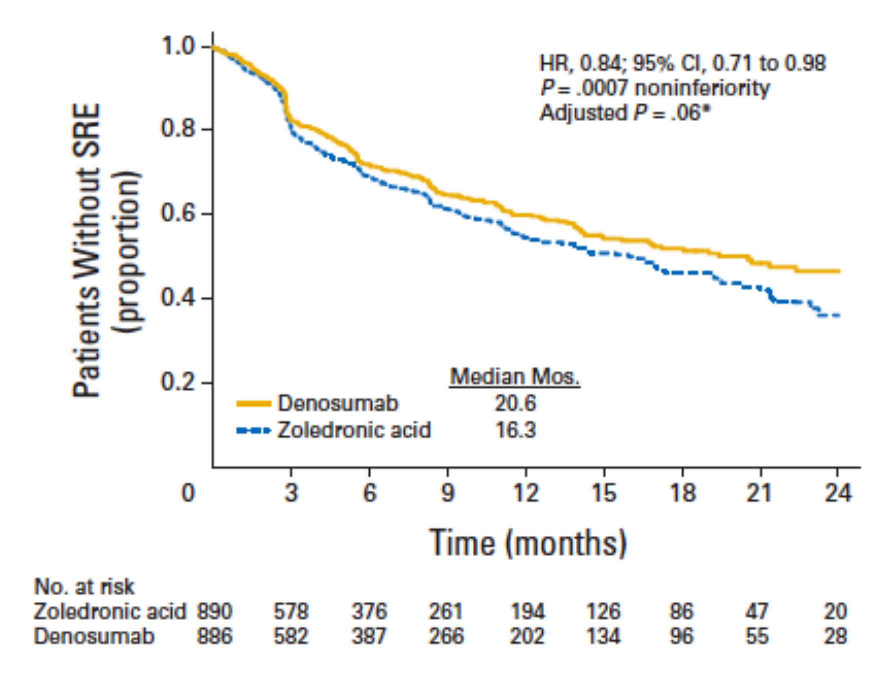
Etude réalisée pendant 34 mois . Durée médiane d'exposition: 7 mois (ZOL)
Sortie d'étude: décès (35%), PD (13%), retrait consentement (15%)

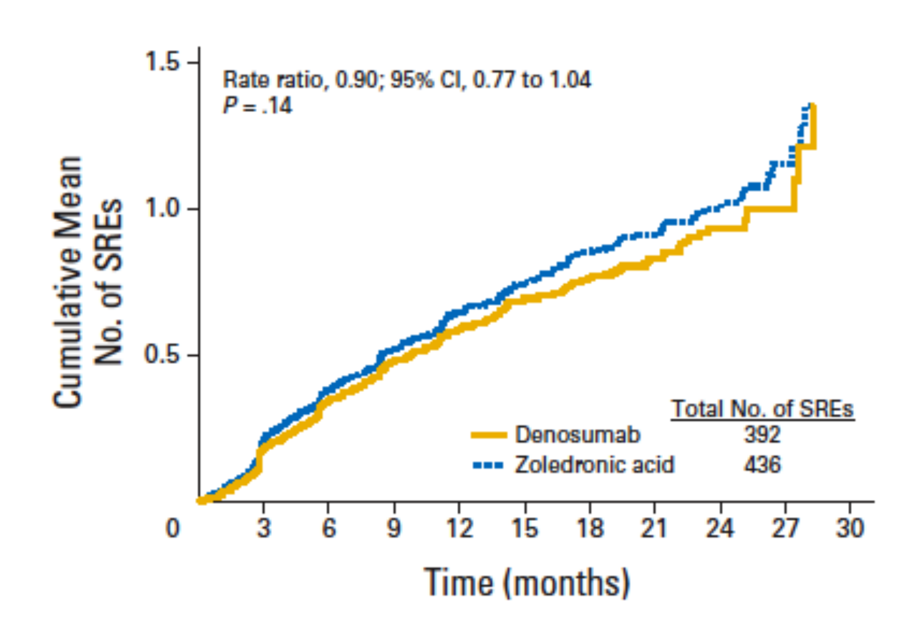
Phase 3 : AUTRES CANCERS (hors cancer du sein et de la prostate) Henry, JCO 11

EFFICACITE

Obj principal: Délai de survenue 1er SRE (non infériorité)
Obj II: Délai de survenue 1er SRE (supériorité)

Obj II: Délai de survenue 1er SRE et suivants (supériorité)





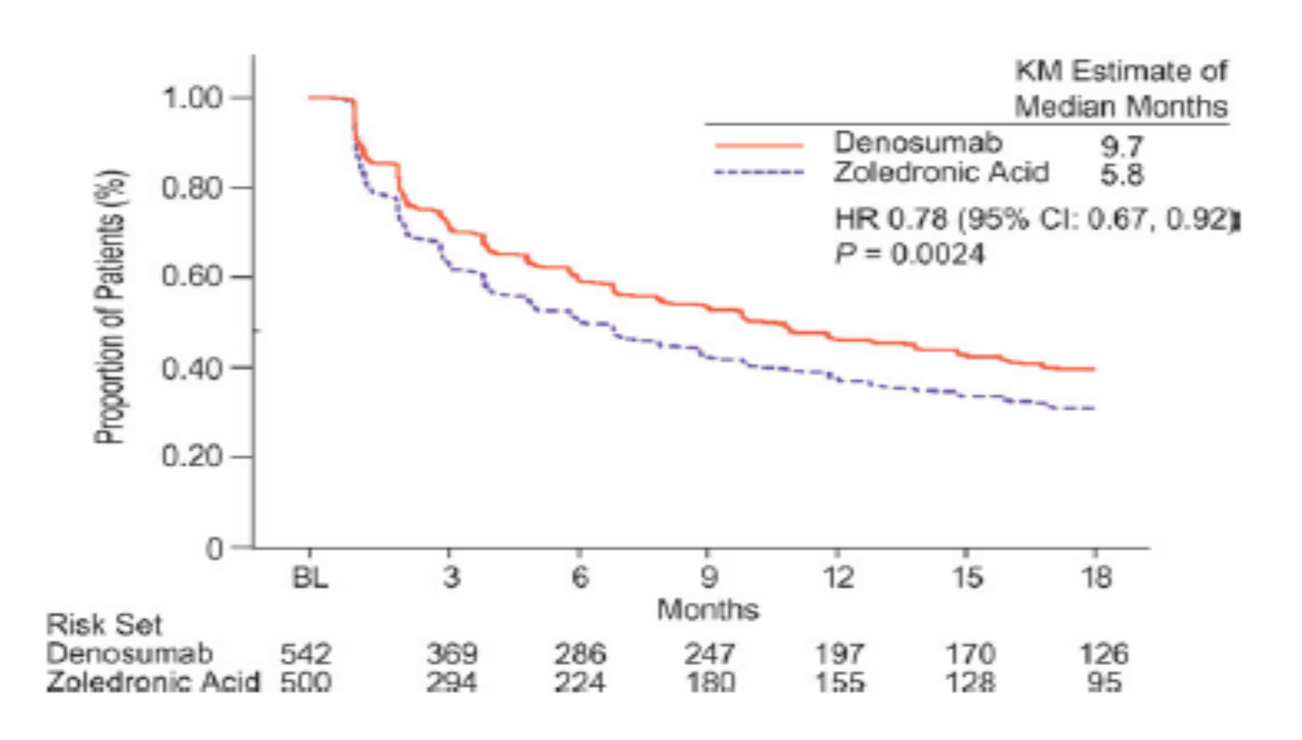
RRR de 1er SRE: -16% (supériorité non démontrée)
Délai médian d'apparition du 1er SRE: +4.2 mois

RRR de tout SRE: -10% (ns)

Pas d'avantages en survie.
Analyse post hoc: Surmortalité chez patients ayant Myélome multiple traité par Denosumab (23/87) vs Ac zolédronique (13/93).➔**XGEVA non indiqué dans le myélome multiple**

Effets sur la douleur

Délai médian d'aggravation de la douleur
(>4 Points)
chez les patientes non ou faiblement douloureuses
2046 patientes cancer du sein



Cleeland CS, Body JJ, Stopeck A, *et al. Cancer* 2013;119:832-8.

ANALYSE POOLEE Lipton et al. Ann Oncol 2010

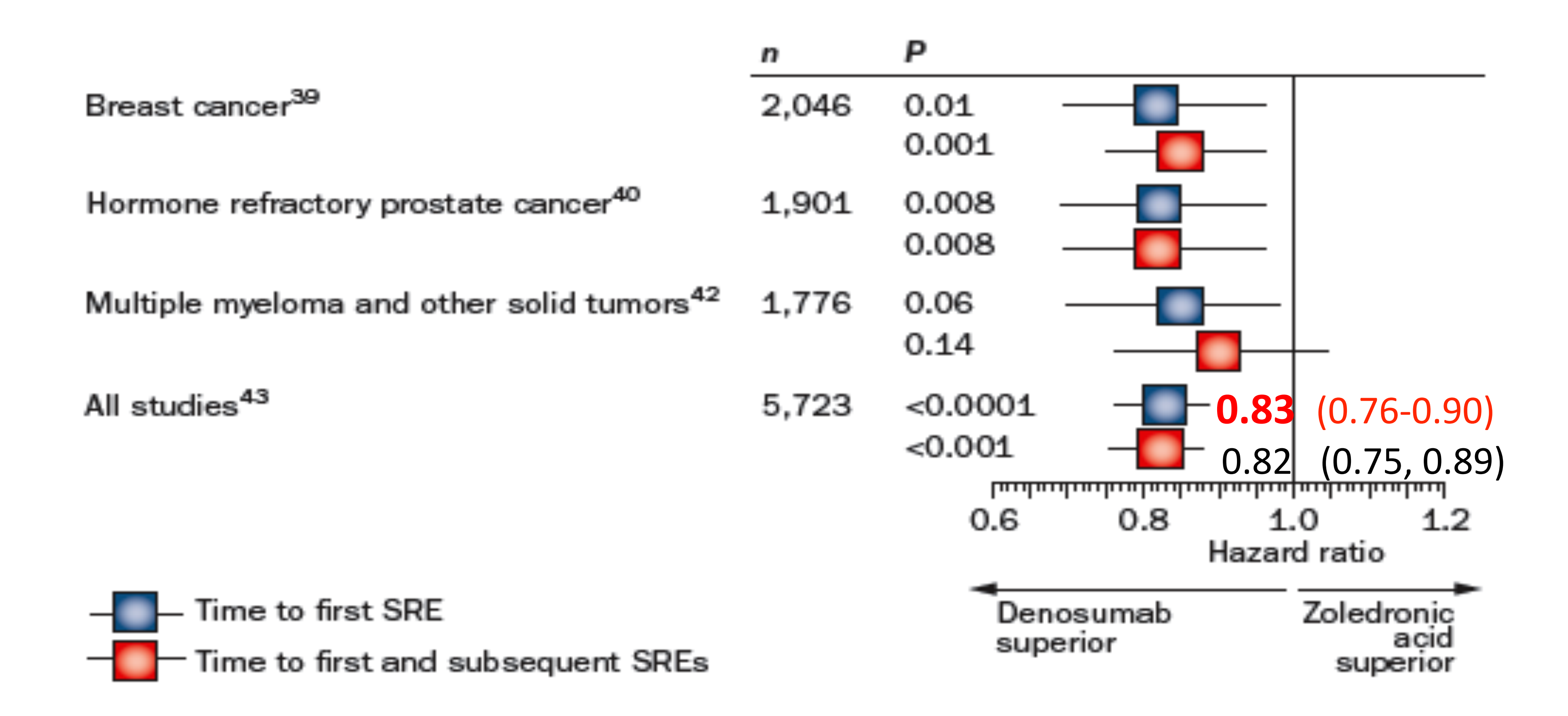
Patients à l'inclusion n = 5723

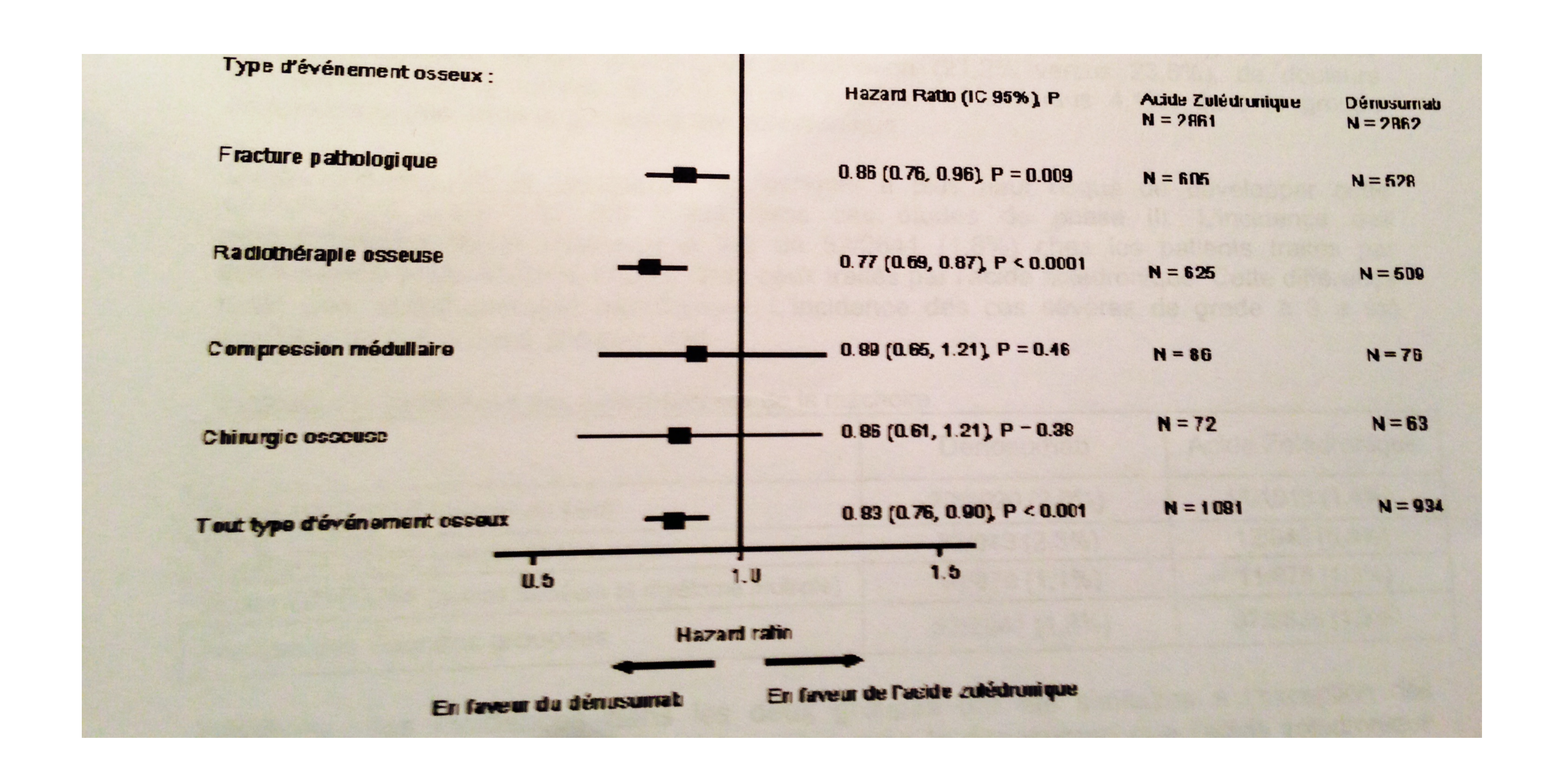
	DENOSUMAB n= 2861	Ac. ZOLEDRONIQUE n= 2862
Age moyen	63	63
ECOG 0-1	90%	89%
Sein Prostate Myélome Autres	36% 33% 3% 28%	36% 33% 3% 28%
Méta viscérales	41%	40%
> 2 meta os	24%	25%

En raison de la méthodologie commune, le regroupement des données d'efficacité a été prévu d'emblée dans une étude poolée.

ANALYSE POOLEE Lipton et al. Ann Oncol 2010

EFFICACITE




Type d'événement osseux :
Hazard Ratio (IC 95%), P
Acide Zolédronique
N = 2861
Dénosumab
N = 2862
Fracture pathologique
0.86 (0.76, 0.96), P = 0.009
N = 605
N = 528
Radiothérapie osseuse
0.77 (0.69, 0.87), P < 0.0001
N = 625
N = 509
Compression médullaire
0.89 (0.65, 1.21), P = 0.46
N = 86
N = 76
Chirurgie osseuse
0.86 (0.61, 1.21), P = 0.38
N = 72
N = 63
Tout type d'événement osseux
0.83 (0.76, 0.90), P < 0.001
N = 1081
N = 934
0.5
1.0
1.5
Hazard ratio
En faveur du dénosumab
En faveur de l'acide zolédronique

ANALYSE POOLEE Lipton et al. Ann Oncol 2010

EFFICACITE

- DOULEURS

Chez patients non/peu douloureux au baseline:

Temps jusqu'à douleur modérée/sévère:

Denosumab 198 jours vs ZOL 143 jours.

HR 0.83, 95% CI 0.76-0.92, P=0.0002)

XGEVA°



AMM européenne 13/07/2011

Indication:

« Prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, irradiation osseuse, compression médullaire ou chirurgie osseuse) chez des patients adultes atteints de tumeurs solides présentant des métastases osseuses »

1 seul dosage = 120 mg

1 SC/4 semaines

Supplémentation au moins 500 mg calcium et 400 UI vit D

DENOSUMAB
Effets secondaires

Effets secondaires PROLIA

- Evalués sur plus de 10 000 patients, durée d'exposition au maximum de 5 ans. En raison de son mécanisme d'action , une attention plus particulière a été portée sur infections et cancers. Posologie 12 fois plus faible.

- Risque de fracture fémorale atypique : durée d'exposition au moment du diagnostic de fracture de 2,5 ans, survenue rare ;
- Infections : 2 études à faible effectif

  4,9 vs 0,6%

  3,2 vs 0% (pneumonies,inf urinaires,cellulites,diverticulites)

  FREEDOM (7900 ptes)

  4,1 vs 3,4% d'infections graves

  12 vs 1 cas d'infections cutanées graves
- Cancers : FREEDOM 4,8% vs 4, 3%

  cancer prostate (néoplasmes) 16,3 vs 11,9%

- ONM : 2 cas. Aucun cas dans le suivi post commercialisation

Effets secondaires XGEVA

exposition au denosumab > à 2 ans chez 19% pts , très rarement 3 ans (0,4%)

	Denosumab 2841 pts	Acide zolédronique 2836 pts
Ev Ind	29,1 %	33,1%
EI grave	5,2 %	3,8 %
DECES	0,6 %	0,4 %
ARRET Tt	12,4 %	13,1%
HYPOCALCEMIE	9,6 %	5 %
DYSPNEE	20,6%	17,9%
ONM	1,8%	1,3%
INFECTIONS staph	0,5%	0,2%
CANCERS	?	?

Données de tolérance à long terme limitées . Plan de gestion des risques qui prévoit en complément de la pharmacovigilance de routine , la mise en place de questionnaire spécifique pour les risques identifiés et potentiels:infections cutanées,hypocalcémies, cancers,ostéonécrose de la mâchoire .Registre post marketing des ONM prévu aux US et plusieurs pays européens dont la France

Populations particulières

- Insuffisants rénaux: pas d'adaptation . Hypocalcémie + si clearance < à 30 voire 50 ml/min
- Insuffisants hépatiques : tolérance et efficacité non étudiées
- Patients âgés : pas d'adaptation
- Population pédiatrique : non recommandé chez patients de moins de 18 ans (tolérance et efficacité non établies dans cette population) , inhibition croissance osseuse et absence de poussée dentaire chez animal.
- Attention à l'utilisation chez l'immunodéprimé :

  - greffé
  - cortisoné au long court
  - alité

Interactions médicamenteuses

- Pas d'études
- Pas d'arguments pour dire que les traitements anticancéreux affectent l'exposition systémique et la pharmacocinétique de l'XGEVA

Service médical rendu

commission de la transparence du 11 avril 2012

- SMR: important mais il existe des alternatives thérapeutiques

- Amélioration du SMR:

  mineur, niveau IV/acide zolédronique en terme d'efficacité sur les complications osseuses des méta chez pts ayant cancer du sein ou de la prostate

  pas d'amélioration du SMR , niveau V /acide zolédronique dans la prévention des complications osseuses chez les pts ayant d'autres types de tumeurs solides avec des méta osseuses

Prévention des hypercalcémies malignes par denosumab

- Données précliniques : inhibition de RANKL prévient et traite HCM (Monory et al 2005, Capparelli et al 2000)

- Analyse post hoc, essai phase III :T solides , cancer sein, myelome, >=1 lésion (Diel IJ, Body JJ, Stopeck A, *et al*. EMCC Stockholm, Sweden; September 23-27th, 2011: abstract 3051 et poster)

- 3822 pts : Denosumab (1912 pts) vs Ac Zoledronique (1910 pts)

Diel IJ, Body JJ, Stopeck A, *et al*. EMCC Stockholm, Sweden; September 23-27th, 2011: abstract 3051 et poster.

Prévention des **hypercalcémies** malignes par denosumab

Figure 3. Time to First On-study HCM

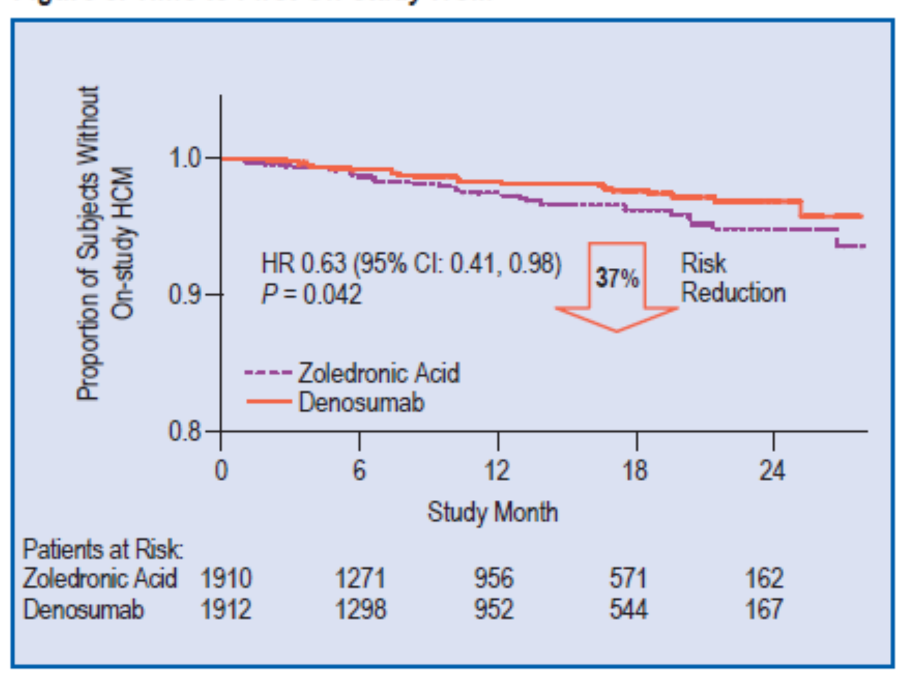
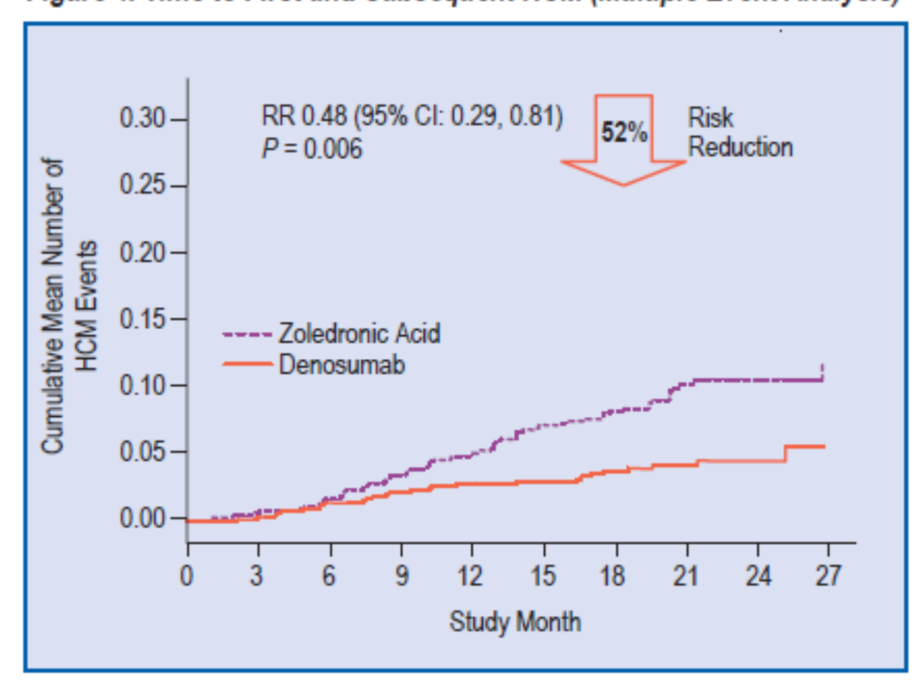


Figure 4. Time to First and Subsequent HCM (Multiple Event Analysis)

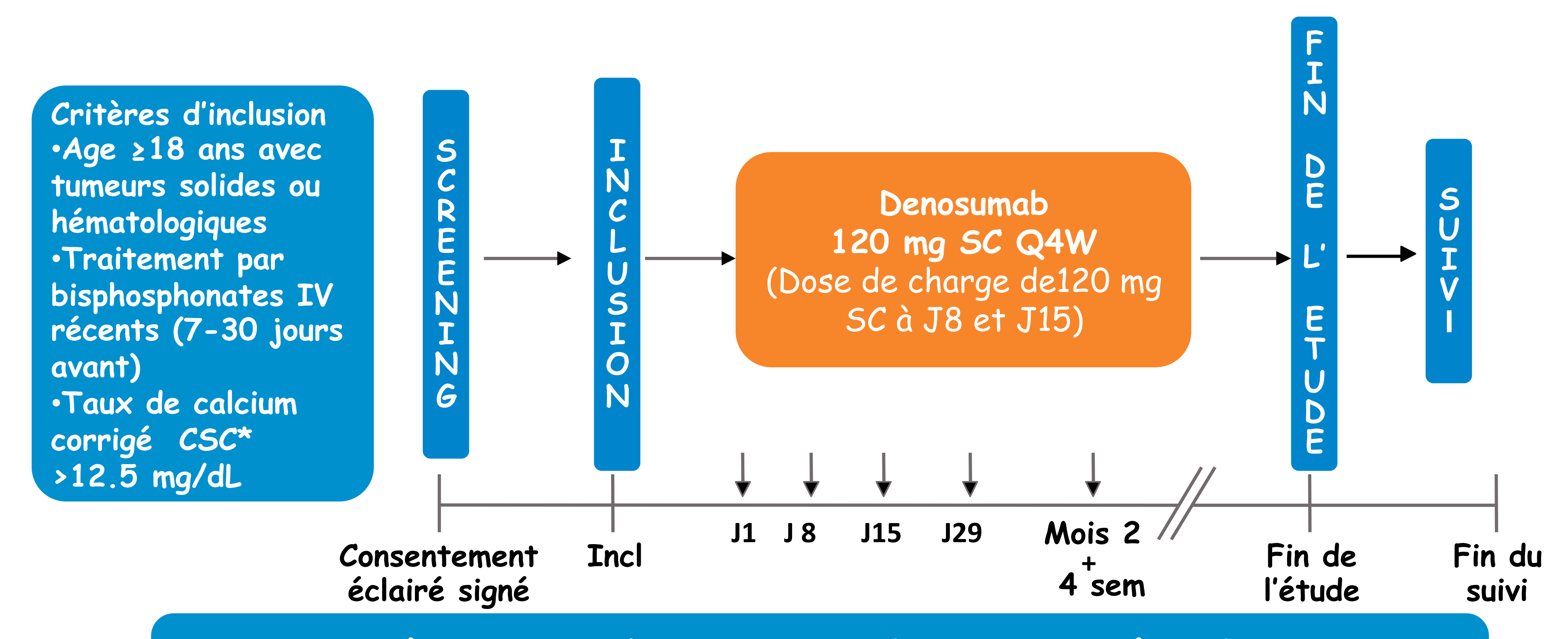


Diminution du nombre de patients (10 vs 21) ayant eu plusieurs épisodes d'hypercalcémie

Diel IJ, Body JJ, Stopeck A, *et al*. EMCC Stockholm, Sweden; September 23-27th, 2011: abstract 3051 et poster.

Traitement des hypercalcémies malignes par denosumab
Etude en cours

N=33



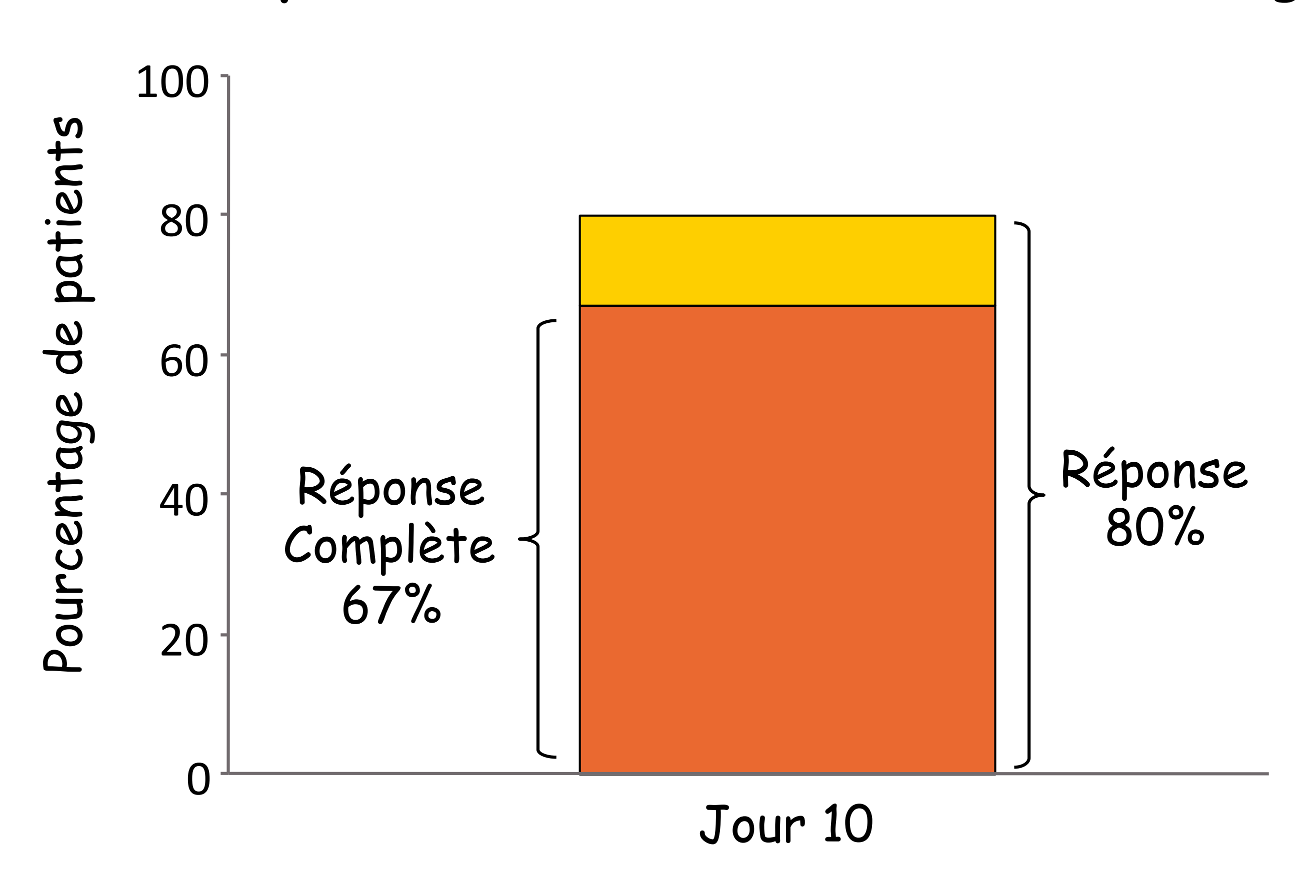
Critère principal: proportion de patients répondeurs
(CSC* ≤11.5 mg/dL dans les 10 jours suivants la 1ère dose de denosumab)

* Corrected Serum Calcium

NCT00896454
Informations disponibles sur le site internet ClinicalTrials.gov :http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00896454?term=NCT00896454&rank=1

Hu MI, Glezerman I, Leboulleux S, *et al.* *J Natl Cancer Inst* 2013, Advance Access published.doi:10.1093/jnci/djt225.

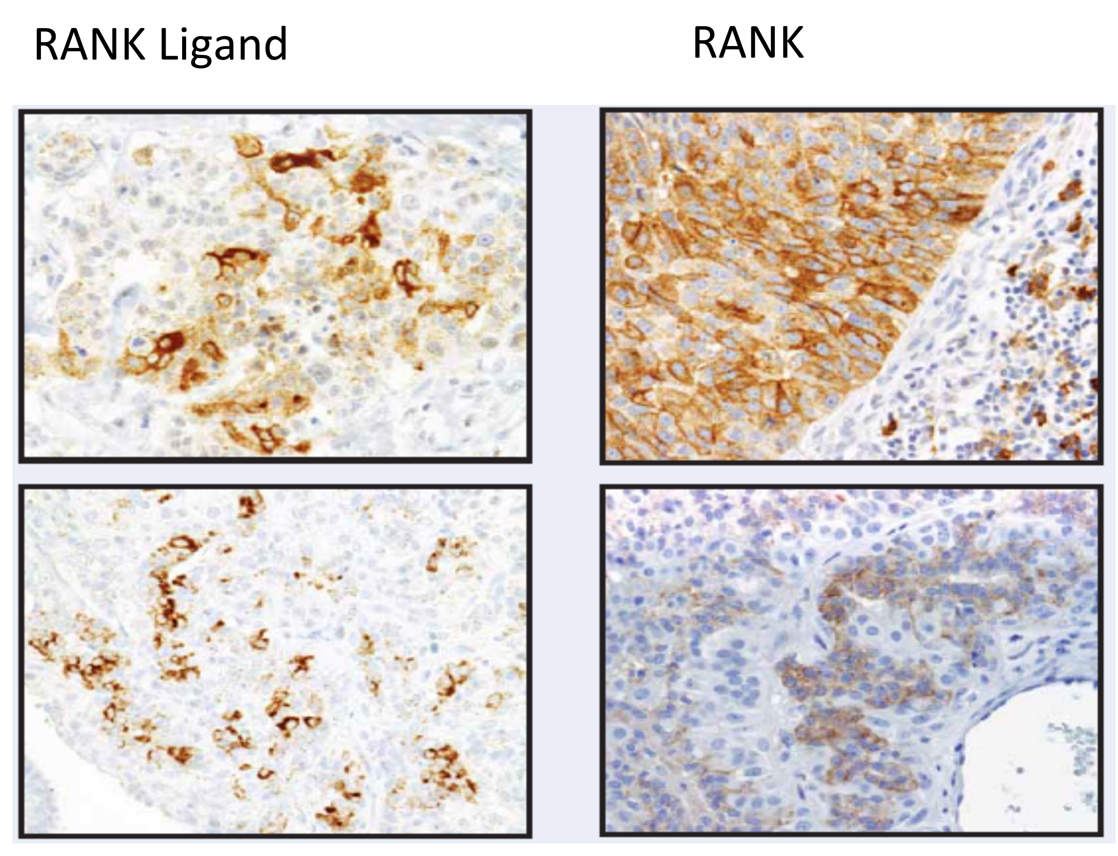
Résultats préliminaires(n=15): pourcentage de patients ayant atteints une réponse au 10ème jour



* Corrected Serum Calcium

Hu MI, Glezerman I, Leboulleux S, *et al.* *J Natl Cancer Inst* 2013, Advance Access published.doi:10.1093/jnci/djt225.

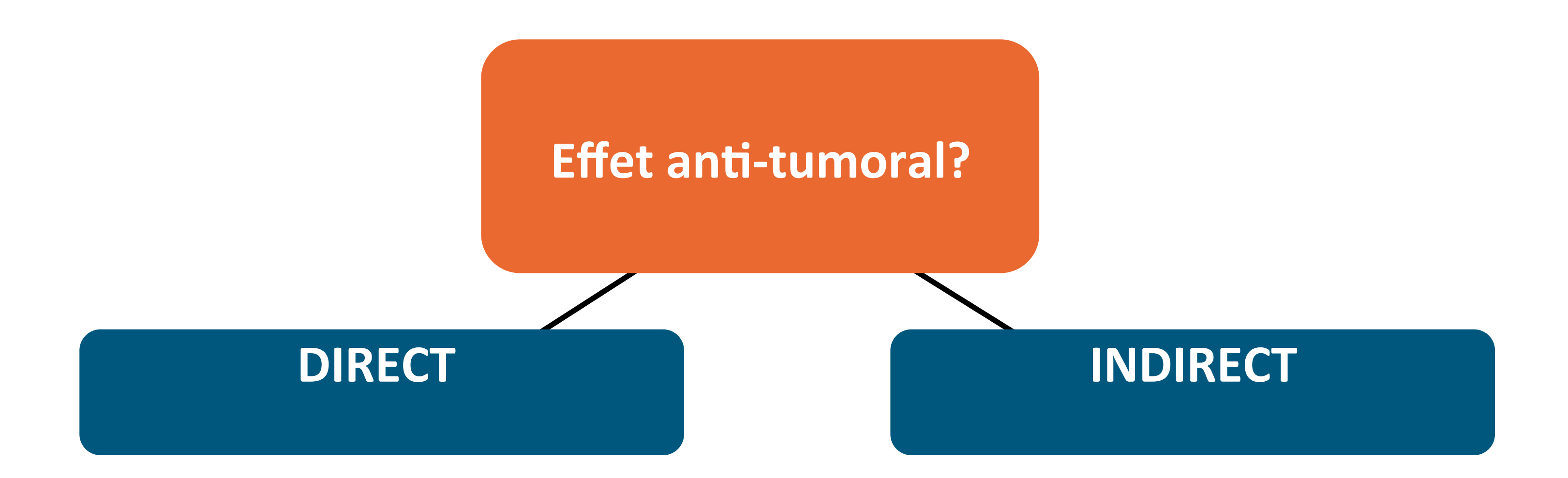
Existe-il un effet anti-tumoral du denosumab ?



Les tumeurs mammaires primitives expriment RANK ou RANKL d'une façon hétérogène

Jacob A, Branstetter D, Rohrbach K,*et al. Cancer* Res 2011;71(Suppl 3):[abstract P3-01-14 and poster at SABCB].

Existe-il un effet anti-tumoral du denosumab ?

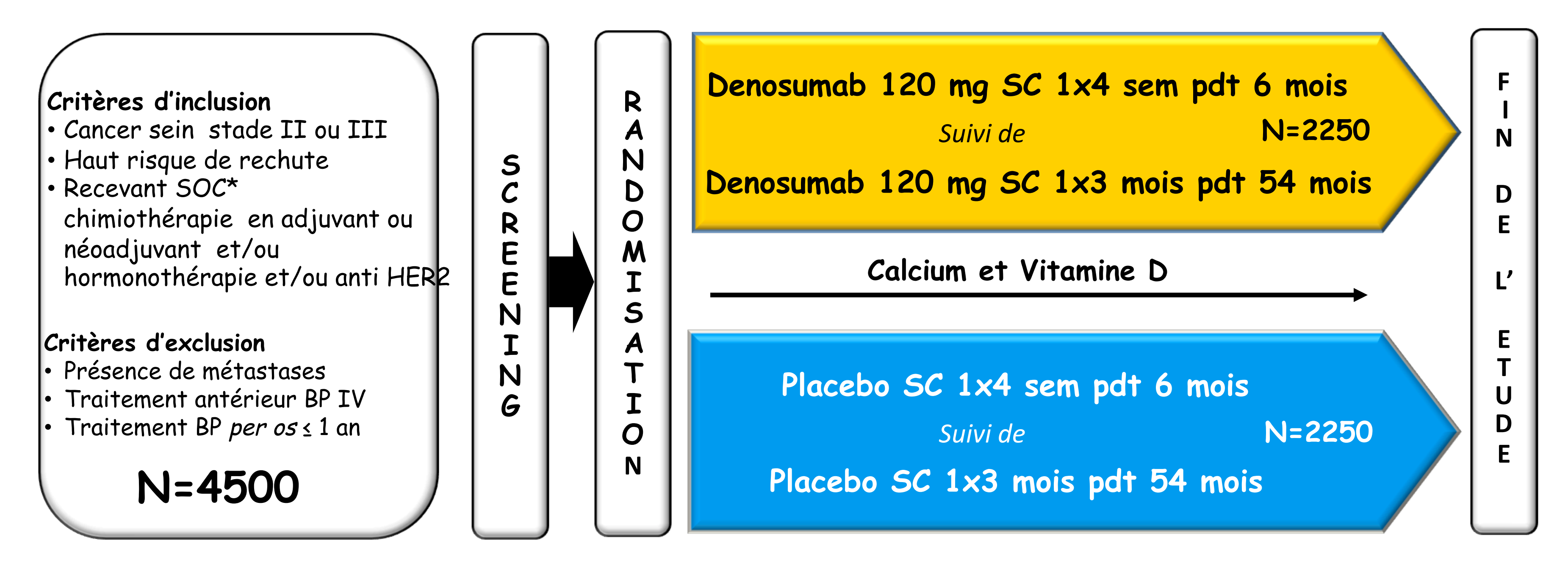


Rank ligand aurait un rôle direct dans la cancérogénèse mammaire (Belent et al. 2010;Schramek et al.2010)

Effet synergique avec la chimioTt ? Propriétés immunomodulatrices? Effet antiangiogénique? (Neville-Webbe and Coleman.2010)

Etude en cours (D-CARE)
Denosumab chez des patientes non métastatiques

▫ **Phase 3, multicentrique, double-aveugle, *versus* placebo**



Critère principal: survie sans métastase osseuse

*Standard of Care

Critères secondaires: survie sans maladie, survie globale, rôle préventif sur la récidive locale?

www.amgentrials.com

Goss PE, Barrios CH, Chan A, *et al.* Denosumab versus placebo as adjuvant treatment for women with early-stage breast cancer at high risk of disease recurrence (D-CARE): An international, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 clinical trial. *Cancer Res* 2012;72(24 Suppl):Abstract nr OT2-3-03 et poster.

Intêret du Denosumab chez patients M+ os avec ou sans exposition antérieure aux BP

Body et al ,J.Bone Miner reser, 2010

2 étude de phase II

	BP naÏf	**BP IV**
Réduction médiane NTX	Deno 75%	Deno 80%
	BP 71%	BP 56%
Ier événement osseux	Deno 12%	Deno 8%
	BP 16%	BP 17%

Denosumab induit une diminution des marqueurs indépendamment d'un traitement précessif par BP IV

DENOSUMAB
conclusions

- Cancer du sein et de la prostate: oui en I ère intention
- Myelome: non
- Autre tumeurs solides: ?

- Posologie ?
- Durée de traitement ?
- Modalités d'administration ?

- Effets à long terme ?

- Chez patients présentant SRE sous BP : Intêret relais? association BP et Denosumab ? Schéma séquentiel ?